



HR 04/55

REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

REC'D 05 JAN 2005
WIPO PCT

SVJEDODŽBA O PRAVU PRVENSTVA

PRIORITY CERTIFICATE

Državnom zavodu za intelektualno vlasništvo podnesena je prijava patenta s podacima kako slijedi:
The State Intellectual Property Office received the patent application containing the following indications:

(71) Ime(na) podnositelja prijave ili tvrtka i sjedište: / Name(s) of applicants:

Pliva-Istraživački institut d.o.o.
Prilaz Baruna Filipovića 29
10000 Zagreb, HR

(22) Datum podnošenja prijave patenta: / Date(s) of filing of the application(s): 21.11.2003.

(21) Broj prijave patenta: / Number(s) assigned to the application: P20030957A

(54) Naziv izuma: / Title of the invention:

UPOTREBA 1-TIA-3-AZA-DIBENZO[e,h]AZULENA ZA PROIZVODNJU
FARMACEUTSKIH PRIPRAVAKA ZA TRETIRANJE I PREVENCIJU BOLESTI I
POREMEĆAJA SREDIŠNJEV ŽIVČANOG SUSTAVA

Ovime se potvrđuje da su navedeni podaci kao i prilog istovjetni s izvornikom.
This is to certify that the enclosed data are identical to the original.



Ulica grada Zagreba 78, HR-10000 Zagreb, Hrvatska/Croatia
Klas. broj: P/I-95000004-020/0055
Ur. broj: 59-030000013

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REPUBLIC OF CROATIA
STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

**UPOTREBA 1-TIA-3-AZA-DIBENZO[*e,h*]AZULENA ZA PROIZVODNU FARMACEUTSKIH
PRIPRAVAKA ZA TRETIRANJE I PREVENCIJU BOLESTI I POREMEĆAJA SREDIŠNJEŽIVČANOG
SUSTAVA**

5

OPIS IZUMA

Ovaj izum odnosi se na upotrebu derivata iz skupine 1-tia-3-aza-dibenzo[*e,h*]azulena te njihovih farmaceutskih prihvatljivih soli i solvata za proizvodnu farmaceutskog pripravka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja središnjeg živčanog sustava (CNS od engl. central nervous system) nastalih uslijed poremećaja neurokemijske ravnoteže biogenih amina.

10 15 Nepravilnosti u ravnotežnom stanju (engl. steady state) biogenih amina (serotonin, norepinefrina, dopamina) te drugih neurotransmitera i njihovih receptora u CNS-u mogu biti uzrok različitih mentalnih bolesti, oštećenja i poremećaja (npr. depresija, šizofrenija, manično ponašanje i sl.). Patološke promjene u CNS-u koje su uzrokovane poremećajima koncentracije neurotransmitera mogu nastati zbog neuravnotežene (prevelike ili premale) sinteze, nepravilnosti u uskladištanju, oslobađanju, metaboliziranju ili reapsorpciji određenog neurotransmitera.

20 25 30 Rezultati istraživanja, koja su bila usmjerena na razumijevanje patogeneze mentalnih poremećaja ukazali su da poremećaj ravnoteže serotoninima ima važnu ulogu u različitim bolestima. Hipoteza «deficijencije monoamina» (engl. monoamine-deficiency hypothesis) jedno je od prvih objašnjenja u kojem su simptomi depresije povezani s redukcijom u neurotransmisijskih sustavima monoamina, posebno serotoninima (5-HT) i noradrenalina, a što je i potvrđeno neurokemijskim testovima kao i uspješnim tretmanom oboljelih sa supstancijama koje povećavaju monoaminergičku neurotransmisijsku (Expert Opin. Investig. Drugs 2003, 12, 531-543). Uz serotoninergički i noradrenergički, vrlo važnu ulogu u poremećajima funkcije CNS-a ima i dopaminergički sustav. Razumijevanje točne uloge i međuodnosa ovih neurotransmisijskih sustava otežava brojnost subtipova receptora i njihova farmakološka kompleksnost. Uočeno je, na primjer, da dopaminergičku neurotransmisijsku reguliraju 5-HT_{2A} receptori (L.G. Spampinato, J. Neurochem. 2000, 74, 693-701) te stoga 5-HT_{2A} receptori mogu biti i ciljni receptori u tretmanu bolesti i poremećaja u čijoj patologiji važnu ulogu ima poremećaj funkcije dopaminergičkog sustava (psihoze i različite ovisnosti).

35 U tretmanu patoloških poremećaja CNS-a najčešće se koriste farmaceutski pripravci među kojima značajno mjesto kao najčešće primjenjivani lijekovi u terapiji mentalnih poremećaja zauzimaju supstancije koje su po svojoj strukturi policiklički spojevi (benzodiazepini, triciklički i tetraciklički antidepresivi, inhibitori monoaminoksidaze (MAO inhibitori), selektivni inhibitori reapsorpcije serotoninina itd.).

40 45 50 Novo područje u farmakoterapiji otvoreno je uvođenjem novog tetracikličkog antidepresiva mianserina (Claghorn, J.; Lesem, M.D. Prog. Drug Res. 1996, 46, 243-262; Sperling, W.; Demling, J. Drugs Today 1997, 33, 95-102). U literaturi su opisani brojni tetraciklički derivati koji pokazuju farmakološki učinak u tretmanu poremećaja neurokemijske ravnoteže u CNS-u. U WO patentnim prijavama br. 99/19317, 97/38991 te US 6,511,976 opisana je priprava tetracikličkih derivata koji sadrže tetrahidrofuranski prsten te njihova primjena kao supstancija s antipsihotičnim, kardiovaskularnim i gastrokinetičkim djelovanjem. Patentna prijava US 4,145,434 opisuje pripravu dibenzo(ciklohepta-, oksepino-, tiepino-)pirolidinskih i dibenzopirolidinoazepinskih derivata te njihovu primjenu kao supstancija sa potencijalnim CNS djelovanjem. Priprava i antidepresivni učinak nekih 1,2-diaza-dibenzoazepina opisana je u EP 0063525. Također, opisana je priprava i potencijalno anksiolitičko djelovanje nekih tetracikličkih izooksazolidinskih derivata (Drugs Fut. 2002, 27, Suppl. A: C41; Drugs Fut. 2002, 27, Suppl.A: P182, WO 96/14320, WO 96/14321). Uvođenje piperidinskog prstena u tetracikličku strukturu koja sadrži oksepinski prsten rezultira nastanjem molekule Org-4428 koja pokazuje antidepresivni učinak (Sperling, W.; Demling, J. Drugs Today 1997, 33, 95-102). Molekula Org-5222, koja sadrži pirolidinski prsten kondenziran na oksepinsku jezgru, opisana je kao potencijalni anksiolitik i antipsihotik (Sperling, W.; Demling, J. Drugs Today 1997, 33, 95-102). Poznati su neki derivati 1,3-diaza-dibenzo[*e,h*]azulena i njihove soli kao nova klasa spojeva s protuupalnim učinkom (US 3,711,489, US 4,198,421 i CA 967,573).

55 Derivati 1-tia-dibenzo[*e,h*]azulena s aminoalkiloksi supstituentima na tiofenskom prstenu koji pokazuju protuupalno djelovanje opisani su u patentnoj prijavi WO 01/87890.

60 Iz reda 1-tia-dibenzoazulena u literaturi su opisani derivati koji su na položaju 2 supstituirani metilom, metil-ketonom, nitro grupom ili derivatima karboksilne skupine (Cagniant PG, C. R. Hebd. Sceances Acad. Sci., 1976, 283:683-686) te derivati koji u položaju 2 imaju aminoalkiloksi supstituente (WO Pat. prijava Br. 01/87890) i njihovo protuupalno djelovanje.

Nadalje, opisani su i neki tiazolni derivati dibenzo[e,h]azulena, 1,8-ditia-3-aza-dibenzoazuleni koji u položaju 2 imaju aminoskupinu (Kovtunenko VA et al., Ukr. Khim. Zh., 1983 49:975-978).

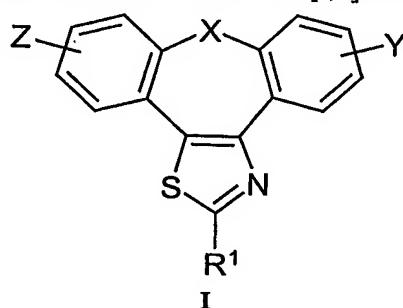
5 Priprava 1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulena, njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i solvata te njihov protuupalni učinak opisana je u patentnoj prijavi HR P20020451A.

Iznenadjuće se pokazalo da su spojevi iz klase 1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulena supstituiranih aminoalkileterskim lancem učinkoviti u tretiranju bolesti i poremećaja CNS-a. Spojevi iz ovog izuma, za razliku od već poznatih 10 tetracikličkih spojeva s učinkom na CNS, sastoje se od nezasićenog tetracikličkog sustava jer kao četvrti prsten sadrže tiazolski prsten, dok literaturno opisani tetraciklički spojevi s djelovanjem na CNS u svojoj strukturi sadrže barem jedan zasićeni prsten.

15 Prema našim saznanjima do sada u stanju tehnike nije opisana niti sugerirana upotreba 1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulena, njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i solvata za proizvodnju farmaceutskog pripravka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja središnjeg živčanog sustava nastalih uslijed poremećaja neurokemijske ravnoteže.

Rješenje tehničkog problema

Ovaj izum odnosi se na upotrebu spojeva iz klase 1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulena opće formule I

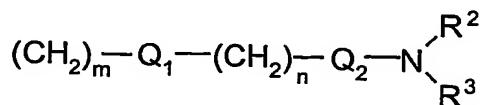


20 gdje

X ima značenje CH_2 , ili heteroatoma selektiranog iz skupine O, S, $\text{S}=\text{O}$, $\text{S}=\text{O}_2$, ili NR^a gdje je R^a vodik ili zaštitna skupina kao što je alkil (prvenstveno metil ili etil), alkanoil (prvenstveno acetil), alkoksikarbonil (prvenstveno metoksikarbonil ili *tert*-butoksikarbonil), arilmekoksikarbonil (prvenstveno benziloksikarbonil), aroil (prvenstveno benzoil), arilalkil (prvenstveno benzil), alkilsilil (prvenstveno trimetilsilil) ili alkilsililalkoksialkil (prvenstveno trimetilsililetoksimetil).

25 Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkenil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkinil, halo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, trifluorometoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, amino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, N -($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil)amino, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil)amino, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinil, karboksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksikarbonil, cijano, nitro;

30 R¹ može biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil ili $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, po potrebi supstituiran aril ili heteroaril te heterocikl, hidroksi, hidroksi- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, hidroksi- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, tiol, tio- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, tio- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkiltio, amino- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, amino- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, amino- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil, aroil, okso- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoiloksi, karboksi, po potrebi supstituiran ($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkiloksikarbonil ili ariloksikarbonil), karbamoil, N -($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)karbamoil, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)karbamoil, cijano, cijano- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilsulfinil, nitro, ili supstituent prikazan formulom II:



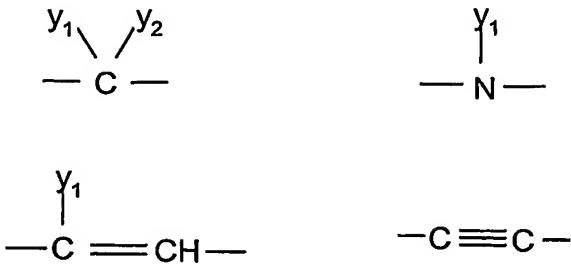
40 gdje

R^2 i R^3 istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;

45 m ima značenje cijelog broja od 1 do 3;

n ima značenje cijelog broja od 0 do 3;

Q_1 i Q_2 neovisno jedan o drugom imaju značenje kisika, sumpora ili skupine:



gdje supstituenti

5 y_1 i y_2 neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran C₁-C₄-alkil ili aril, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi, C₁-C₄-alkanoil, tiol, C₁-C₄-alkiltio, sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil, sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinil, cijano, nitro, ili zajedno čine karbonilnu ili imino skupinu;

njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i solvata za proizvodnju farmaceutskih pripravaka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja središnjeg živčanog sustava uzrokovanih poremećajem neurokemijske ravnoteže biogenih amina. Spojevi iz ovog izuma posebno su učinkoviti kod tretiranja onih bolesti i poremećaja kod kojih je došlo do narušavanja neurokemijske ravnoteže biogenih amina kao što su serotonin, norepinefrin i dopamin, a koja mogu biti uzrokovana neuravnoteženom (prevelikom ili premalom) sintezom, nepravilnostima pri uskladištanju, oslobođanju, metaboliziranju i/ili reapsorbkciji određenog neurotransmitera.

10 15 Pokazalo se da spojevi koji su predmet ovog izuma pokazuju značajan afinitet za vezivanje na serotoniniske receptore, posebno za 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}. Preferirano spojevi iz ovog izuma pokazuju afinitet za vezivanje na 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} serotoniniske receptore u koncentraciji IC₅₀ < 1 μM. Kako su serotoninski receptori ključni u patofiziologiji niza poremećaja CNS-a (direktno ili indirektno tako da sudjeluju u aktiviranju nekog drugog neurotransmitera npr. dopamina ili/i receptora), spojevi iz ovog izuma mogu se koristiti za proizvodnju farmaceutskih pripravaka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja u kojima biogeni amini i njihovi receptori igraju važnu ulogu.

20 Općenito, spojevi iz ovog izuma mogu se koristiti za proizvodnju farmaceutskih pripravaka koji se koriste kao antidepresivi, anksiolitici, antipsihotici ili kao lijekovi za migrenu.

25 Nadalje, spojevi iz ovog izuma mogu se primjeniti za proizvodnju farmaceutskih pripravaka za tretiranje i prevenciju bolesti i poremećaja koji su posljedica poremećaja neurokemijske ravnoteže u središnjem živčanom sustavu kao što su npr. depresija i umjerena depresija, anksioznost, bipolarni poremećaji, poremećaji spavanja, seksualni poremećaji, psihoze, granične psihoze, šizofrenija, migrena, poremećaji osobnosti i opsessivno-kompulsivni poremećaji, socijalne fobije ili napadi panike, organsko mentalni poremećaji u djece, agresija, poremećaji pamćenja i poremećaj osobnosti u starijih ljudi, ovisnost, pretilost, bulimija i slični poremećaji, hrkanje, predmenstrualne tegobe.

30 35 Isto tako, ovi spojevi mogu se koristiti u tretmanu ili i prevenciji oštećenja CNS-a uzrokovanih traumom, moždanim udarom, neurodegenerativnim bolestima, kardiovaskularnim poremećajima kao što su visoki krvni tlak, tromboza, infarkt i slične bolesti te u gastrointestinalnim poremećajima.

40 45 Efektivna doza aktivnog spoja koji je predmet ovog izuma, njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata ovisi o efikasnosti spoja opće formule I, prirodi i ozbiljnosti bolesti i poremećaja CNS-a te težini pacijenta koji se tretira, a može biti od 0,001-10 mg/kg tjelesne mase. U svakom slučaju, jedinična doza za odraslu osobu prosječne mase 70 kg podrazumijeva 0,07-1000 mg spoja opće formule I ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata. Jedinična doza može se primjeniti jednom ili više puta na dan, na primjer 2, 3 ili 4 puta na dan, a najčešće 1 do 3 puta na dan.

50 55 Ovaj izum više se specifično odnosi na efektivnu dozu spojeva koji se vežu na serotoniniske, sigma, adrenergičke, dopaminske ili muskarinske receptore ili/i djeluju kao inhibitori reapsorpcije jednog ili više biogenih amina (serotoninu, dopamu, norepinefrinu).

55 60 Farmaceutski prihvatljive soli odnose se na soli bromidne, kloridne, perkloratne, sumporne, maleinske, fumarne, vinske, limunske, benzojeve, badernove, metansulfonske, benzensulfonske, oksalne, p-toluensulfonske, 2-naftalensulfonske i fosfatne kiseline. Farmaceutski solvati odnose se na hidrate, etanolate i sl.

Nadalje, ovaj izum odnosi se na farmaceutski pripravak koji sadrži efektivnu netoksičnu dozu spojeva koji su predmet ovog izuma kao i farmaceutski prihvatljive nosioce ili otapala.

Farmaceutski pripravci dobiju se miješanjem terapeutski djelotvorne količine određene supstancije, kao aktivnog sastojka, sa farmaceutski prihvatljivim nosačem koji može imati različite oblike ovisno o željenom načinu primjene. Ovi

farmaceutski pripravci posebno se odnose za oralni, sublingvalni, rektalni, perkutani ili parenteralni način primjene. Farmaceutski pripravci mogu se izraditi koristeći konvencionalna farmaceutska pomoćna sredstva i načine priprave. Oblici za oralnu primjenu mogu biti sirupi, kapsule, tablete i slični oblici gdje su uobičajeni čvrsti nosači inertne tvari kao npr. laktoza, škrob, glukoza, metil celuloza, magnezijev stearat, dikalcijski fosfat, manitol i slično, a uobičajena tekuća oralna pomoćna sredstva uključuju etanol, glicerol, vodu i sl. Sva pomoćna sredstva po potrebi se mogu miješati s dezintegratorima, razrjeđivačima, granulirajućim sredstvima, ovlaživačima, vezivnim tvarima i sl. koristeći uobičajene metode. Parenteralni oblici mogu se izraditi koristeći vodu ili neki drugi sterilni nosač. Kada se za izradu oralnih pripravaka koristi neki od uobičajenih tekućih nosača npr. voda, glikol, ulja, alkoholi i sl., preparat može biti u formi sirupa, emulzije, mekih želatinoznih kapsula ili sterilnih injektabilnih tekućina npr. ampula, ili nevodenih tekućih suspenzija. Kada se za izradu oralnih pripravaka koristi kruti nosač kao npr. škrob, šećer, kaolin, ovlaživači, vezujuća sredstva, dezintegrirajuća sredstva i sl. preparat može biti u formi praška, kapsula, tableta, tvrdih želatinoznih kapsula ili zrnaca koja se mogu davati u kapsulama, a količina krutog nosača može varirati (najčešće od 1mg do 1g). Radi njihove jednostavne primjene, tablete i kapsule su najprikladniji oralni pripravci u čijoj se pripravi koristi kruti nosač. Za parenteralne pripravke nosač uglavnom podrazumijeva sterilnu vodu, iako i drugi sastojci mogu biti sadržani u cilju poboljšanja topljivosti. Za pripravu injektabilnih otopina koristi se otopina natrijeva klorida, otopina glukoze ili njihova smjesa. Injektabilne otopine mogu još sadržavati i komponentu za usporeno otpuštanje aktivne komponente. Prikladna ulja koja se mogu koristiti u ovu svrhu su npr. ulje kikirika, sezamovo ulje, pamučno ulje, kukuruzno ulje, sojino ulje, sintetski glicerolni esteri dugolančanih masnih kiselina ili smjesa nekih od navedenih ulja. Injektabilne suspenzije mogu se pripraviti na način da se odgovarajući tekući nosač pomiješa sa suspendirajućom tvaru. U pripravcima prikladnim za perkutanu primjenu nosač podrazumijeva supstanciju koja poboljšava prodiranje aktivne supstancije ili/i odgovarajući ovlažujući agens koji mogu biti kombinirani s odgovarajućim aditivom bilo kojeg podrijetla, pri čemu aditivi ne uzrokuju štetne učinke na koži. Navedeni aditivi mogu olakšati primjenu na koži ili/i mogu biti korišteni u izradi željenih pripravaka, a mogu biti primjenjeni na različite načine npr. transdermalno, u jednoj točci (spot-on) ili u obliku masti.

U cilju poboljšanja topljivosti ili/i stabilnosti predmetnih spojeva u farmakološkim pripravcima mogu se koristiti α -, β - ili γ -ciklodekstrini ili njihovi derivati, posebno hidroksialkil supstituirani ciklodekstrini tj. 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin. Kootapala, kao npr. alkoholi, također mogu poboljšati topljivost ili/i stabilnost predmetnih spojeva u različitim farmaceutskim pripravcima.

Učinak spojeva koji su predmet ovog izuma na neurokemijsku ravnotežu određen je *in vitro* ispitivanjima kao što su test vezivanja liganda obilježenog radionuklidom (engl. radioligand binding assay) za 5-HT_{2A} (Bonhaus D.W. Br. *J. Pharmacol.* 1995, 115:622; Saucier C. *J. Neurochem.* 1997, 68:1998) i 5-HT_{2C} receptore (Wolf W.A. *J. Neurochem.* 1997, 69:1449) te *in vivo* ispitivanjima u modelu vješanja o rep (engl. tail suspension test; Vogel H.G. i Vogel W.H. *Drug Discovery and Evaluation Pharmacological Assays*, Springer 1997, 304), modelu prisilnog plivanja miševa (engl. forced swim test in mice; Porsolt R.D. et al. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1977, 229:327-336), metaklorofenilpiperazinskom testu (eng. m-CPP test) u štakora (*Drug Dev. Res.* 1989, 18:119-144), te apomorfinskom, triptaminskom i norepinefrinskom (engl. apomorfine, tryptamine, norepinephrine (ATN)) testu u štakora (*Arch. Int. Pharmacodyn.* 1977, 227:238-253).

In vitro metoda određivanja afiniteta vezanja na 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} receptore

Mala koncentracija radioliganda s velikim afinitetom vezanja na receptor inkubirana je s uzorkom tkiva obogaćenog određenim receptorom (1-5 mg tkiva) u puferiranom mediju (0,2-5 mL). Rekombinantni humani HT_{2A} i HT_{2C} receptori eksprimirani su u CHO-K1 ili COS-7 stanicama, te su također korišteni za kompetitivno vezanje. Za vrijeme inkubacije radioligand se veže na receptor. Kada je postignuta ravnoteža vezanja razdvojeni su receptori na koje je vezan radioaktivni ligand od onih na koje se isti nije vezao te se izmjeri radioaktivnost kompleksa receptor/radioligand. Interakcija testiranih spojeva sa receptorima testirana je u eksperimentima kompetitivnog vezanja. U inkubacijsku smjesu koja sadržava pripravljeno tkivo obogaćeno odgovarajućim receptorima i radioligand dodane su različite koncentracije testiranih spojeva. Vezanje radioliganda inhibirano je testiranim spojevima proporcionalno afinitetu određenog spoja za receptor i koncentraciji spoja.

Radioligand korišten za određivanje vezanja na 5-HT_{2A} receptor je [³H]-ketanserin, a korišteno tkivo je humani korteks ili rekombinantni 5-HT_{2A} receptor eksprimiran u CHO-K1 stanicama.

Radioligand korišten za određivanje vezanja na 5-HT_{2C} receptor je [³H]-mesulergin, a korišteno tkivo je koroidni pleksus ili rekombinantni 5-HT_{2C} receptor eksprimiran u CHO-K1 stanicama.

Aktivnim se smatraju spojevi koji pokazuju IC₅₀ u koncentracijama nižim od 1 μ M.

Model prisilnog plivanja miševa ("Forced swim test in mice")

Za eksperiment su korišteni mužjaci CD1 miševa mase 20-25 g. Na dan eksperimenta životinje su smještene u stakleni cilindar (visine 18,2 cm, promjera 13,3 cm) koji je napunjeno do 10 cm visine vodom zagrijanom na 22 °C. Nepokretljivost, definirana kao prestanak opiranja životinje i početak plutanja pri čemu su kretnje svedene na one koje su neophodne da životinja održi glavu iznad površine vode, počinje se bilježiti nakon dvije minute i potom prati tijekom 4 minute. Ispitivana supstancija aplicira se per os 30 minuta prije testa.

Postotak životinja koje pokazuju pasivno ponašanje izračuna se te usporedi s kontrolnom skupinom koja je tretirana nosačem.

Aktivnim se smatraju spojevi koji u dozi od 10 mg/kg reduciraju nepokretnost životinja za 30% i više u odnosu na kontrolnu skupinu.

15 Model vješanja miševa o rep ("Tail suspension test in mice")

Za eksperiment su korišteni mužjaci Balb/cJ miševa mase 20-25 g. Miševi se vješaju o repove na visini od približno 90 cm i promatraju tijekom 5 minuta. Depresivnim miševima definiraju se oni koji 1 minutu tijekom perioda promatranja izdrže potpuno nepokretno viseći. U životinja koje su tretirane supstancijom s antidepresivnim učinkom razdoblje nepokretnosti je skraćeno.

Postotak životinja koje pokazuju pasivno ponašanje izračuna se te usporedi sa kontrolnom skupinom koja je tretirana nosačem.

Aktivnim se smatraju spojevi koji u dozi od 10 mg/kg reduciraju nepokretnost životinja za 40% i više u odnosu na kontrolnu skupinu.

Meta-klorofenilpiperazinski (m-CPP) model u štakora ("m-CPP test on rats")

30 Testirana supstancija aplicira se štakorima per os 1 sat prije testa, a m-CPP u dozi 1 mg/kg intravenozno 15 minuta prije testa. Na početku eksperimenta tretirane životinje podvrgnu se "Testu otvorenog polja u štakora" ("Open Field Test on Rats", *Drug Dev. Res.* 1989, 18, 119-144): aparatura se sastoji od otvorene kutije dimenzija 80 x 65 x 35 cm koja na jednoj stjenci ima otvor promjera 10 cm kojim je povezana s neosvijetljenim odjeljkom dimenzija 25 x 21 x 21 cm, a otvor je sa udaljenosti od 66 cm osvijetljen izvorom svjetlosti (infracrveni izvor ili Kleverlux®; 12V/20W); jedan sat nakon aplikacije testirane supstancije životinje se smještaju u tamni (neosvijetljeni) odjeljak tako da su im glave okrenute od osvijetljenog izlaza te se tijekom 10 minuta mjeri prelazak životinja iz tamnog u osvijetljeni odjeljak. Kao aktivna doza supstancije definira se ona kod koje je efekt induciran s m-CPP reducirana za 40% i više.

Apomorfín, triptamin, norepinefrin (ATN) model u štakora

40 Na početku eksperimenta (t=0) životnjama je intravenozno injektirano 1,25 mg/kg apomorfina, potom 40 mg/kg triptamina (t=60 minuta) te 1,25 mg/kg norepinefrina (t=90 minuta). Tijekom 60 minuta promatra se stanje iznimne uzbudjenosti i uobičajeno ponašanje u apomorfinskom testu, zatim bilateralni (dvostrani) klonički grčevi stražnjih šapa (nogu) i opći tremor tijela u triptaminskom testu (period od 5 minuta promatranja) te smrtnost tijekom 120 minuta nakon injekcije u norepinefrinskom testu.

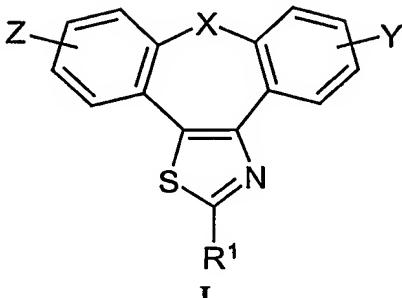
Postotak životinja koje pokazuju pasivno ponašanje izračuna se te usporedi sa kontrolnom skupinom koja je tretirana nosačem.

50 U *in vivo* testiranjima aktivnim se smatraju oni spojevi koji kod doze od 10 mg/kg skraćuju vrijeme trajanja promatranih efekata (pokretljivost) u odnosu na kontrolnu grupu za 40%.

Neki od predmetnih spojeva koji su testirani u prije navedenim modelima, pokazuju aktivnost u najmanje dva ispitivana testa, iako ovi rezultati predstavljaju samo ilustraciju biološke aktivnosti spojeva, ali ni u čemu ne ograničavaju ovaj izum.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Upotreba spojeva opće formule I



5

gdje

X ima značenje CH_2 , ili heteroatoma selektiranog iz skupine O, S, $\text{S}=\text{O}$, $\text{S}=\text{O}_2$, ili NR^a gdje je R^a vodik ili zaštitna skupina kao što je alkil (prvenstveno metil ili etil), alkanoil (prvenstveno acetil), alkoksikarbonil (prvenstveno metoksikarbonil ili *tert*-butoksikarbonil), arilmetoksikarbonil (prvenstveno benziloksikarbonil), aroil (prvenstveno benzoil), arilalkil (prvenstveno benzil), alkilsilil (prvenstveno trimetilsilil) ili alkilsililalkoksialkil (prvenstveno trimetilsililetoksimetil);

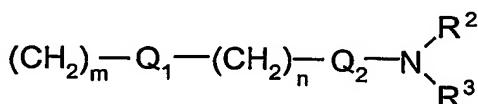
10

Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkenil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkinil, halo- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, trifluorometoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, amino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, N -($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil)amino, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil)amino, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinil, karboksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksikarbonil, cijano, nitro;

15

R^1 može biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil ili $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, po potrebi supstituiran aril ili heteroaril te heterocikl, hidroksi, hidroksi- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, hidroksi- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, tiol, tio- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, tio- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkiltio, amino- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkenil, amino- $\text{C}_2\text{-C}_7$ -alkinil, amino- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil, aroil, okso- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoiloksi, karboksi, po potrebi supstituiran ($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilosikarbonil ili arilosikarbonil), karbamoil, N -($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)karbamoil, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)karbamoil, cijano, cijano- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilsulfinil, nitro, ili supstituent prikazan formulom II:

20



25

gdje

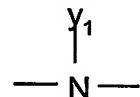
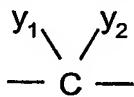
R^2 i R^3 istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;

m ima značenje cijelog broja od 1 do 3;

n ima značenje cijelog broja od 0 do 3;

30

Q_1 i Q_2 neovisno jedan o drugom imaju značenje kisika, sumpora ili skupine:



gdje supstituenti

Y_1 i Y_2 neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil ili aril, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinil, cijano, nitro, ili zajedno čine karbonilnu ili imino skupinu;

35

njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i solvata, naznačena time da se koriste za proizvodnju farmaceutskih pripravaka za tretiranje i prevenciju bolesti, oštećenja i poremećaja središnjeg živčanog sustava uzrokovanih poremećajem neurokemijske ravnoteže biogenih amina.

2. Upotreba prema zahtjevu 1. naznačena time da su selektirani biogeni amini serotonin, norepinefrin i dopamin.

3. Upotreba prema zahtjevu 1. naznačena time da spojevi opće formule I djeluju na neurokemijsku ravnotežu regulirajući sintezu, uskladištavanje, oslobođanje, metaboliziranje ili/i reapsorpciju biogenih amina.

4. Upotreba prema zahtjevu 3. naznačena time da spojevi opće formule I pokazuju afinitet za vezivanje na receptor jednog ili više biogenih amina.

5. Upotreba prema zahtjevu 4. naznačena time da spojevi opće formule I pokazuju značajan afinitet za vezanje na serotoninske 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} receptore.

6. Upotreba prema zahtjevu 5. naznačena time da spojevi opće formule I pokazuju afinitet vezivanja na selektirane serotoninske receptore u koncentraciji IC₅₀ < 1 μM.

10 7. Upotreba prema zahtjevu 1. naznačena time da su bolesti i poremećaji središnjeg živčanog sustava selektirani iz skupine: anksioznosti, depresije i umjerene depresije, bipolarnih poremećaja, poremećaja spavanja, seksualnih poremećaja, psihoze, granične psihoze, šizofrenije, migrene, poremećaja osobnosti i opsivno-kompulzivnih poremećaja, socijalne fobije ili napada panike, organsko mentalnih poremećaja u djece, agresije, poremećaja pamćenja i poremećaja stava u starijih ljudi, ovisnosti, pretilosti, bulimije i sličnih poremećaja, hrkanja, predmenstrualnih tegoba.

15 8. Upotreba prema zahtjevu 1. naznačena time da su oštećenja središnjeg živčanog sustava uzrokovana traumom, moždanim udarom, neurodegenerativnim bolestima, kardiovaskularnim poremećajima kao što su visoki krvni tlak, tromboza, infarkt i gastrointestinalni poremećaji.

20 9. Upotreba prema zahtjevu 1. naznačena time da su spojevi opće formule I, njihove farmaceutski prihvatljive soli i solvati selektirani iz skupine:

8-Oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

5-Fluoro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

5-Kloro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

1,8-Ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

25 5-Kloro-2-metil-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

5-Fluoro-2-metil-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

6-Kloro-2-metil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-Metil-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

6-Bromo-2-metil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

30 5-Bromo-2-metil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

5-Kloro-2-metil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-Metil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[eh]azulen;

2-Metil-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

(6-Kloro-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-acetonitril;

35 8-Oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

5-Fluoro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

5-Kloro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

1,8-Ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

40 6-Kloro-2-vinil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

(6-Kloro-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-octena kiselina etilni-ester;

6-Trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbonska kiselina etilni-ester;

5-Fluoro-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbonska kiselina etilni-ester;

5-Fluoro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il-octena kiselina metilni-ester;

5-Kloro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il-octena kiselina metilni-ester;

45 2-Fenil-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-(4-Kloro-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-Piridin-3-il-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-Piridin-4-il-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-Tiofen-3-il-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

50 2-(3-Pirol-1-il-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-(3-Kloro-4-fluoro-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-(4-Tert-butil-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-Pirazin-2-il-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

6-Trifluorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

55 2-(4-[1,3]Dioksolan-2-il-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

(6-Trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-(3,4,5-trimetoksi-fenil)amin;

(3-Metoksi-fenil)-(6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-amin;

2-(3,5-Dibromo-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

60 2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-p-Toluil-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-(4-[1,2,3]Tiadiazol-4-il-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;

2-Isoksazol-5-il-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(2-Metil-tiazol-4-il)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(6-Metil-piridin-3-il)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(6-Metoksi-piridin-3-il)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(3-Kloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(2,6-Dikloro-benzil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 6-Trifluorometil-2-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(2,6-Dikloro-4-trifluorometil-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(2,4-Dikloro-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 10 6-Trifluorometil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(5-Metil-isoksazol-3-il)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(2-Kloro-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(2,6-Dikloro-piridin-4-il)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 15 6-Trifluorometil-2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-(2,4-Disluoro-fenil)-6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 2-Piridin-4-il-6-trifluorometil-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 5,6-Dikloro-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 20 2-Piridin-4-il-8H-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 5-Metoksi-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 5-Fluoro-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 7-Kloro-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 7-Bromo-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 6-Kloro-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 5-Bromo-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 25 7-Kloro-5-fluoro-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 5-Metil-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 7-Metil-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 5-Kloro-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 6-Metil-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 30 6-Kloro-5-fluoro-2-piridin-4-il-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen;
 1-(2-Piridin-4-il-1-tia-3,8-diaza-dibenzo[e,h]azulen-8-il)-etanone;
 (8-Okso-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 (5-Fluoro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 (5-Kloro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 35 (1,8-Ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 2-(6-Kloro-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-etanol;
 (6-Trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 (5-Fluoro-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 40 Dimetil-[2-(8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 Dimetil-[3-(8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
 3-(8-Okso-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
 [2-(5-Fluoro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetilamin;
 [3-(5-Fluoro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetilamin;
 [2-(5-Kloro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetilamin;
 45 [3-(5-Kloro-8-oksa-1-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetilamin;
 [2-(1,8-Ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetilamin;
 [3-(1,8-Ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetilamin;
 {3-[2-(6-Kloro-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-etoksi]-propil}-dimetilamin;
 Dimetil-[2-(6-trifluorometil-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 50 [2-(5-Fluoro-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetilamin;
 Dimetil-[2-(5-fluoro-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetilamin;
 [3-(5-Fluoro-1,8-ditia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetilamin.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.